

09/284684

PCT/JP 00/00162

14.01.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 31 MAR 200

WIPO

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1999年 1月19日

出 願 番 号  
Application Number:

平成11年特許願第010628号

出 願 人  
Applicant(s):

株式会社ニッショー

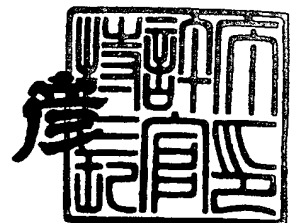
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a)OR(b)

2000年 3月17日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3009523

【書類名】 特許願

【整理番号】 11-006

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 A61K 31/195  
A61K 38/38

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 株式会社ニッショー  
内

【氏名】 中村 幸雄

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 株式会社ニッショー  
内

【氏名】 筒井 康浩

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 株式会社ニッショー  
内

【氏名】 佐藤 誠

【特許出願人】

【識別番号】 000135036

【氏名又は名称】 株式会社ニッショー

【代表者】 佐野 實

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003919

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミノ酸含有アルブミン製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アルブミンを含有し、かつ、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸および水を含有するアミノ酸含有アルブミン製剤。

【請求項 2】 アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ である請求項 1 記載のアルブミン製剤。

【請求項 3】 分岐アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$ である請求項 1 記載のアルブミン製剤。

【請求項 4】 全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$ 以上であり、Fisher 比（分岐アミノ酸 / [フェニルアラニン + チロシン [モル比]]）が  $20 \%$ 以上である請求項 1 記載のアルブミン製剤。

【請求項 5】 アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v}$ であり、分岐アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$ であり、全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$ 以上であり、さらに Fisher 比（分岐アミノ酸 / [フェニルアラニン + チロシン [モル比]]）が  $20 \%$ 以上である請求項 1 記載のアルブミン製剤。

【請求項 6】 アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v} \%$ であり、分岐アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$ であり、全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$ 以上であり、さらに Fisher 比（分岐アミノ酸 / [フェニルアラニン + チロシン [モル比]]）が  $20 \%$ 以上であり、かつ、下記アミノ酸組成を有するアルブミン製剤。

【表 1】

アミノ酸組成（全アミノ酸に対する重量比）：

アミノ酸	含量比 (%)
Ｌ-トレオニン	2.0 ～ 6.0
Ｌ-セリン	2.0 ～ 8.0
Ｌ-プロリン	2.0 ～ 11.0
Ｌ-システイン	0 ～ 2.0
グリシン	1.0 ～ 12.0
Ｌ-アラニン	4.0 ～ 12.0
Ｌ-バリン	10.0 ～ 14.0
Ｌ-メチオニン	0 ～ 2.0
Ｌ-イソロイシン	8.0 ～ 16.0
Ｌ-ロイシン	10.0 ～ 17.0
Ｌ-フェニルアラニン	0 ～ 2.0
Ｌ-トリプトファン	0 ～ 2.0
Ｌ-リジン	3.0 ～ 10.0
Ｌ-ヒスチジン	1.0 ～ 5.0
Ｌ-アルギニン	7.0 ～ 21.0
Ｌ-アスパラギン酸	0 ～ 3.0
Ｌ-グルタミン酸	0 ～ 6.0
Ｌ-チロシン	0 ～ 1.0

【請求項 7】 肝性疾患治療のために使用される請求項 1 記載のアルブミン製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は肝性脳症、肝性昏睡などを含む肝機能不全の治療に使用するアルブミ

ン製剤、特に分岐アミノ酸を多く含有するアミノ酸を含むアルブミン製剤に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

肝性脳症は、肝硬変や劇症肝炎などの肝機能不全時にしばしばみられる合併症であり、種々の精神神経症状を呈する。脳症の初期症状としては、自制心がなくなったり、睡眠のリズムが乱れ、昼夜が逆転する症状が現れる。次いで、判断力が低下し、錯乱状態となり、最後には完全な昏睡状態に陥り、いろいろな刺激にも反応しなくなる。

肝性脳症の原因については、1つには主に腸内で細菌により産生されたアンモニアが吸収され、肝で解毒されることなく、脳内へ移行することが重視されている。そのため、従来から腸内細菌を除く目的で、抗生物質の投与などが行われている（特開平10-158172号公報など）。しかし、その治療効果は、未だ十分ではない。

#### 【0003】

また、その他の病因として、重症肝障害時には、血漿中のフェニルアラニン、トリプトファンおよびチロシンなどの芳香族アミノ酸の濃度が増加し、そして、ロイシン、イソロイシンおよびバリンなどの分岐鎖アミノ酸濃度が減少する血漿遊離アミノ酸パターンの不均衡が注目されている。この血漿遊離アミノ酸パターンの不均衡が、血液脳関門を介して、脳内アミノ酸輸送に異常をきたし、脳内の神経伝達物質の正常な産生を阻害し、偽性神経伝達物質を産生するなど、脳内アミノ酸代謝異常をきたす。その結果、肝性脳症が発生するという説がある。

そこで、新しい治療法としては、分岐鎖アミノ酸を多く含み、芳香族アミノ酸を減少させたアミノ酸製剤を投与することが行われており（特公平3-28403号公報、特開平1-83017号公報、特開平3-127737号公報）、このような組成を有する製剤が肝性脳症治療剤として上市されている（J J P E N, 11(9), 1137, 1989）。しかし、このようなアミノ酸製剤も、急性肝不全での脳症の治療効果は約46%にすぎず、その効果は十分とはいえない（新薬と臨床、31, 175-185, 1982）。

#### 【0004】

一方、本発明者らはこのような肝障害疾患時にはアルブミンを補給して、血中アルブミン濃度を回復しておけば、アミノ酸製剤として投与されたアミノ酸はアルブミン合成に消費されることなく、アミノ酸バランス状態をスムーズに改善することができ、その結果、肝性脳症時の脳内アミノ酸代謝異常を速やかに改善することができる考えた。

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、従来のアミノ酸製剤における肝性脳症の発症防止と症状の改善効果を増強したアルブミン製剤を提供することにある。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成するため、種々検討したところ、分岐鎖アミノ酸を含むアミノ酸製剤にアルブミンを添加することにより、肝性脳症に対して優れた治療効果を奏することを見い出した。すなわち、補給されたアルブミンによって、血中アルブミン濃度を正常状態に回復すれば、同時に投与されたアミノ酸が肝臓でアルブミンなどの蛋白質合成に消費されることなく、アミノ酸不均衡を解消することを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明はアルブミンを含有し、かつ、分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸および水を含有するアミノ酸含有アルブミン製剤である。

## 【0007】

## 【発明の実施の態様】

本発明において、分岐鎖アミノ酸としては、側鎖に分岐アルキル基を有するアミノ酸、すなわち、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシンがあり、これらのアミノ酸はいずれも使用する。他のアミノ酸としては、脂肪族アミノ酸である直鎖アミノ酸（グリシン、アラニン）、ヒドロキシアミノ酸（セリン、トレオニン）、酸性アミノ酸（アスパラギン酸、グルタミン酸）、アミド型アミノ酸（アルパラギン、グルタミン）、塩基性アミノ酸（リジン、ヒドロキシリジン、アルギニン）、含硫アミノ酸（システイン、シスチン、メチオニン）があり、さらに、芳香族アミノ酸（フェニルアラニン、チロシン）、複素環式アミノ酸（トリ

プトファン、ヒスチジン)、複素環式イミノ酸(プロリン)などがある。これらのアミノ酸も1種またはそれ以上を使用する。これらのアミノ酸は、例えば、塩酸塩、酢酸塩などの塩として用いることができる。

## 【0008】

分岐アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量は、製剤に対して、5～10w/v%である。全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量は、30w/w%以上であり、Fisher比(分岐アミノ酸/[フェニルアラニン+チロシン[モル比]])が20%以上である。アミノ酸の含有量が5w/v%未満であると、肝疾患に対する治療効果が十分に発揮できない。また、10w/v%を超えると、アミノ酸量が多くなり、水に溶解しないなど、調製が困難となる。一方、分岐鎖アミノ酸含有量が30w/w%未満であると、肝不全治療に対する分岐アミノ酸を多く含有するアミノ酸製剤の本来の特長を失ってしまう。また、Fisher比が20%未満になると、肝不全治療効果が減少し、肝疾患治療用アミノ酸製剤の特長を失ってしまう。

## 【0009】

分岐鎖アミノ酸を含む複数のアミノ酸は、下記組成を有することが好ましい。

## 【0010】

【表 2】

アミノ酸組成（全アミノ酸に対する重量比）：

アミノ酸	含量比 (%)
Ｌ－トレオニン	2.0 ～ 6.0
Ｌ－セリン	2.0 ～ 8.0
Ｌ－プロリン	2.0 ～ 11.0
Ｌ－システイン	0 ～ 2.0
Ｌ－グリシン	1.0 ～ 12.0
Ｌ－アラニン	4.0 ～ 12.0
Ｌ－バリン	10.0 ～ 14.0
Ｌ－メチオニン	0 ～ 2.0
Ｌ－イソロイシン	8.0 ～ 16.0
Ｌ－ロイシン	10.0 ～ 17.0
Ｌ－フェニルアラニン	0 ～ 2.0
Ｌ－トリプトファン	0 ～ 2.0
Ｌ－リジン	3.0 ～ 10.0
Ｌ－ヒスチジン	1.0 ～ 5.0
Ｌ－アルギニン	7.0 ～ 21.0
Ｌ－アスパラギン酸	0 ～ 3.0
Ｌ－グルタミン酸	0 ～ 6.0

## 【0011】

上記アミノ酸を含む溶液としては、従来から公知である薬剤、例えば、アミノレバン（大塚製薬製）、モリヘパミン（ヘキスト・マリオン・ルセル製）などが例示される。これらの製剤の組成は既に公知である。

## 【0012】

本発明に使用するアルブミンは、動物由来のアルブミン、遺伝子工学的に生産されるアルブミンなど、特に限定されない。しかし、抗原性の面から、ヒト由来



のアルブミンが望ましい。ヒト由来のアルブミンとしては、ヒト血清アルブミン、遺伝子工学的に生産されたヒトアルブミンなどが例示されるが、通常、医療用として用いられるアルブミンと同等のものであれば良い。

また、ウイルス不活性化のため、加熱処理されたアルブミンが好ましい。加熱処理する際、熱に対するアルブミンの安定性を高めるため、適切な安定化剤を添加することが好ましい。該安定化剤としては、具体的には、N-アセチルトリプトファンナトリウムやカプリル酸ナトリウムなどが挙げられる。さらに、本発明においては、ウイルス混入を避ける目的で、遺伝子工学的に生産されたアルブミンの使用が好適である。遺伝子組換え技術により得られるアルブミンの製法については、特に限定されない。通常、アルブミンをコードする遺伝子をベクターに挿入し、該ベクターで宿主となる細胞、例えば、酵母、大腸菌あるいは動物細胞などを形質転換し、形質転換された細胞を培養して、遺伝子組換えアルブミンを採取する。アルブミンは培養上清あるいは培養細胞から、常法に従い、単離、精製される。アルブミンの純度は総蛋白質の99%以上であることが好ましい。アルブミンは水溶液または用時溶解可能な凍結乾燥した固形剤であってもよい。

#### 【0013】

本発明に用いるアルブミンは、その含有量がアルブミン製剤の0.01~3w/v%であり、好ましくは、0.1~1.0w/v%である。アルブミンの含有量が0.01w/v%未満であると、肝疾患に対して治療効果が増強されない。また、3w/v%を超えると、心過負荷などの循環障害および肺浮腫を起こす可能性がある。

#### 【0014】

本発明の製剤は、上記アミノ酸およびアルブミンを含有する水溶液であり、無菌水溶液の形態で調製される。通常、注射用蒸留水にこれらの成分を溶解する。したがって、該製剤は、ヒト体液のpHを考慮して、pHは、5.0~7.4、好ましくはpH6.0~7.4である。pH調整剤としては、塩酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸などの酸を使用する。

#### 【0015】

また、本発明のアルブミン製剤には、必要量のビタミン、例えば、ビタミンA

、B1、B2、B6、C、D、E、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、葉酸などのビタミン類およびビタミン様化合物、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどの陽イオン、炭酸、リン酸、塩酸、硝酸、硫酸、重炭酸、酢酸、クエン酸、乳酸などの陰イオン、並びに鉄、亜鉛、マンガン、銅、ヨウ素、セレンなどの微量元素を添加することができる。

さらに糖、例えばマルトース、フラクトース、キシリトールなど、ならびに脂質、例えば、大豆油、綿実油、ゴマ油などの栄養素を添加することができる。

その他、抗酸化剤として、亜硫酸水素ナトリウムなど、または人体に投与可能な他の化合物、着色剤、安定化剤などを添加することができる。

#### 【0016】

本発明のアルブミン製剤としては、液剤、散剤、顆粒剤、ゼリー剤などがある。また、本発明のアルブミン製剤には、1剤型（例えば、全組成を溶解した1液剤）、または2剤型（例えば、アミノ酸を溶解した液剤と固形アルブミン製剤との2剤型）などがある。

本発明のアルブミン製剤を収容する容器としては、例えば、1～3室からなるプラスチック製バッグ、または1～3個のガラス容器があり、あるいはプラスチック製バッグとガラス容器の組み合わせがある。その一例として、本発明のアルブミン製剤の全成分を注射用蒸留水に溶解して、プラスチック製バッグの1室に充填してもよいし、その成分を分けて、それぞれの溶液を2室または3室に充填する。具体的には、アミノ酸を含む溶液をプラスチック製バッグの1室に充填し、アルブミンを粉末または固形とし、他剤は溶液として、1～2室に充填してもよい。

本発明に用いられるプラスチック製バッグは、柔軟な袋状容器であって、帯状の剥離可能な程度に熱溶着された2～3室に隔離された容器であり、各室に薬剤注入口または排出口が設けられたものである。

#### 【0017】

本発明の製剤を製造するには、上記アミノ酸を含む溶液にアルブミン、例えばアルブミン水溶液あるいは凍結乾燥アルブミンを添加する方法がある。

#### 【0018】

本発明のそれぞれの成分を含有する薬剤は滅菌する必要がある。滅菌法としては、通常の高圧蒸気滅菌法、低温加熱滅菌法、濾過滅菌法などを単独あるいは組み合わせて用いることができる。

なお、本発明のアルブミン製剤は、末梢静脈内または中心静脈内等の経静脈内投与され、一般には、1日成人1人当たり、約500～2000ml、好ましくは約500～1000mlを目安として、これを1～2回に分けて、投与すべき患者の病態、栄養状態、年齢、体重等を考慮して、適宜、増減させて使用する。

# 【0019】

## 【実施例】

以下、実施例を用いて、本発明を詳細に説明する。

### 製造例 1

下記組成を有するアルブミン製剤を調製した。

アミノ酸溶液（組成は表3に記載）	400ml
ラット血清アルブミン（RSA、シグマ社製）	10g
注射用蒸留水	適量
全量	500ml

上記処方で調製した薬液を500ml用点滴瓶に注入し、ゴム栓をして、60℃、10時間、加熱殺菌した。

# 【0020】

【表 3】

単位：注射用蒸留水 100 ml 中に溶解するアミノ酸の mg 量

Ｌ－トレオニン	450
Ｌ－セリン	500
Ｌ－プロリン	800
Ｌ－システイン塩酸塩	40
グリシン	900
Ｌ－アラニン	750
Ｌ－バリン	840
Ｌ－メチオニン	100
Ｌ－イソロイシン	900
Ｌ－ロイシン	1100
Ｌ－フェニルアラニン	100
Ｌ－トリプトファン	70
Ｌ－リジン塩酸塩	760
Ｌ－ヒスチジン塩酸塩	320
Ｌ－アルギニン塩酸塩	730

【0021】

製造例 2

下記アルブミン製剤を調製した。

A. アミノ酸溶液（組成は表 4 に記載） 800 ml

B. 12.5 w/w % 市販ヒト血清アルブミン製剤 200 ml

上記アミノ酸溶液 A. をダブルバックの一方に注入し、封入後、121℃、30 分間、加熱滅菌した後、ダブルバックの他方に、アルブミン製剤 B. (12.5w/w% アルブミン) を注入し 60℃、10 時間滅菌した。使用時に、ダブルバックの 2 液を混合した。

【0022】

【表 4】

単位：注射用蒸留水100mL中に溶解するアミノ酸のmg量

L-トレオニン	214
L-セリン	260
L-プロリン	530
グリシン	540
L-アラニン	840
L-バリン	890
L-メチオニン	44
L-イソロイシン	920
L-ロイシン	945
L-フェニルアラニン	30
L-トリプトファン	70
L-アルギニン	1537
L-アスパラギン酸	20
L-チロジン	40

【0023】

製造例 3

アミノ酸溶液（組成は表 4 に記載） 500ml  
 ヒト血清アルブミン（HSA、シグマ社製） 0.005、0.5  
 または 5.0g  
 全量 500ml

上記処方で調製した薬液を口径 0.22  $\mu$ m のメンブランフィルター濾過により、除菌し、酸素を通過させないプラスチック製バッグに充填し、遮光して室温で保存した。

【0024】

試験例 1

被験薬は、製造例 3 に準じ、アミノ酸溶液（組成は表 4 に記載）に、ラット血清アルブミン（RSA、シグマ社製）を 0.1% および 1.0% になるように、500ml 点滴ビン中で無菌的に溶解し、ゴム栓をして、60℃、10 時間、加熱して調製した。比較のために、生理食塩水、1.0% 組換ヒト血清アルブミン、アミノ酸溶液単独を同様に使用した。

部分肝切除ラットの作製は、SD 系雄性ラットをエーテル麻酔下に開腹し、外側左葉、内側左葉および内側右葉を切除（67%）し、閉腹した（Archs Pathol, 1985;12:186-202）。

アンモニア脳症モデル動物は、部分肝切除した 48 時間後、2M 酢酸アンモニウム液を 3ml/kg の割合で、ラット腹腔内に投与して作製した（基礎と臨床、1987;21:2509-2527）。

被験薬は、アンモニウム液投与の 2 分前に、ラット尾静脈から投与（10ml/kg）した。その後、昏睡時間（分）を測定するとともに、アンモニウム液投与 30 分後に、ラット尾静脈から採血し、アンモニア測定試薬キット（商標名、デタミナー-NH<sub>3</sub>、協和メッドックス社製）を用いて、血漿中のアンモニア濃度を測定した。その結果を表 5 に示す。

#### 【0025】

なお、酢酸アンモニウム投与により、ラットの昏睡が発現したことから、肝性脳症モデル動物が作製できたことを確認した。。

#### 【0026】

【表 5】

組成	アンモニア 投与	動物 数	昏睡時間 (分)	血中アンモニア濃度 ( $\mu\text{mol/dL}$ )
生理食塩液	—	6	0	11.43 $\pm$ 1.91
生理食塩液(対照群)	+	7	38 $\pm$ 6	154.03 $\pm$ 13.92
1.0%RSA	+	5	31 $\pm$ 5	129.34 $\pm$ 12.95
アミノ酸溶液	+	6	25 $\pm$ 4	104.88 $\pm$ 4.62*
アミノ酸溶液+0.1%RSA	+	6	18 $\pm$ 2*	91.14 $\pm$ 2.93**#
アミノ酸溶液+1.0%RSA	+	5	12 $\pm$ 4**#	91.48 $\pm$ 3.16**#

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。％はw/v％である。

\* $P<0.05$ 、\*\* $P<0.01$ ；生理食塩液群（対照群）と比較して有意差あり。

# $P<0.05$ ；モリヘパミン群と比較して有意差あり。

## 【0027】

表5から明らかなように、ラット血清アルブミン単独（RSA）単独では肝性脳症に対して効果はなかった。アミノ酸溶液単独は対照群と比較して有意差はないが、昏睡時間を短縮する傾向を示した。しかし、本発明のアルブミン製剤（アミノ酸溶液+RSA）はアミノ酸溶液単独に比べて、有意な昏睡時間の短縮作用と血中アンモニア濃度低下作用が見られ、肝性昏睡に対する治療効果の増強が認められた。

## 【0028】

試験例 2

被験薬は、アミノ酸溶液（組成は表4に記載）に、ヒト血清アルブミン（HSA、シグマ社製）を所定の濃度になるように、製造例3と同様にして、溶解調製した。肝性脳症モデル動物の作製および試験方法は、試験例1と同様に行った。使用ラットは1群6～14匹を用い、被験薬は10ml/kg、投与窒素量は0.13mg/kgであった。

なお、神経症状の判定は、モデル動物にアンモニア投与30分後に、Rigottiの方法（Arch.Surg., 1985;120:11290-1295）に準じ、表6に従ってスコア化し

た。

【0029】

【表6】

神経症状のスコア		
Flexion reflex	四肢の反射	4点
Grapssing reflex	握り反射	1点
Righting reflex	正常体位反射	3点
Placement reflex	ぶら下がり反射	5点
Corneal reflex	角膜反射	1点
Head-shaking reflex	首振り反射	1点

【0030】

【表7】

組成	動物 数	昏睡時間 (分)	神経症状 (点)	血中アミノ酸濃度 ( $\mu\text{mol/dL}$ )
生理食塩液	14	35 $\pm$ 5	2.68 $\pm$ 0.87	116.93 $\pm$ 3.63
1.0% HSA	8	35 $\pm$ 6	1.88 $\pm$ 0.67	115.92 $\pm$ 5.61
アミノ酸溶液	13	20 $\pm$ 1**	4.27 $\pm$ 1.06	99.19 $\pm$ 6.08*
アミノ酸溶液+0.01% HSA	6	16 $\pm$ 3*	6.42 $\pm$ 1.08*	96.94 $\pm$ 5.28**
アミノ酸溶液+0.1% HSA	7	12 $\pm$ 3***	8.57 $\pm$ 1.90***	81.41 $\pm$ 12.73*
アミノ酸溶液+1.0% HSA	7	9 $\pm$ 3***	8.86 $\pm$ 2.30**	81.60 $\pm$ 8.92**

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。％はw/v％を示す。

\* $P<0.05$ 、\*\* $P<0.01$ ；生理食塩液群（対照群）と比較して有意差あり。

# $P<0.05$ 、## $P<0.01$ ；モリヘパミン群と比較して有意差あり。

【0031】

表7から明らかなように、アミノ酸溶液は対照群と比較して昏睡時間が有意に短縮したが、HSA単独では昏睡時間に対して作用を示さなかった。しかし、アミノ酸溶液に0.01w/v％以上の濃度のHSAを添加した本発明のアルブミ



ン製剤は、アミノ酸溶液単独と比較して有意な昏睡時間の短縮作用と血中アンモニア濃度の低下作用を認めた。

【0032】

### 試験例3

被験薬は、アミノ酸溶液（組成は表4に記載）に、牛血清アルブミン（BSA、シグマ社製）を所定の濃度（0.1w/w%または1.0w/w%）になるように、製造例3と同様にして、溶解調製した。肝性脳症モデル動物の作製および試験方法は試験例1と同様に行った。その結果を表8に示す。

【0033】

【表8】

組成	動物数	昏睡時間 (分)	神経症状 (点)	血中アンモニア濃度 ( $\mu\text{mol/dL}$ )
生理食塩液	8	30 $\pm$ 3	2.06 $\pm$ 0.47	123.00 $\pm$ 7.34
1%BSA	6	20 $\pm$ 3	6.00 $\pm$ 2.85	119.21 $\pm$ 10.34
アミノ酸溶液	6	17 $\pm$ 2**	7.17 $\pm$ 2.03*	94.26 $\pm$ 9.18*
アミノ酸溶液+0.1%BSA	6	17 $\pm$ 4*	8.42 $\pm$ 2.34*	100.23 $\pm$ 4.27*
アミノ酸溶液+1.0%BSA	6	5 $\pm$ 3***	11.08 $\pm$ 1.96**	69.11 $\pm$ 12.93**

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

\* $P<0.05$ 、\*\* $P<0.01$ ；生理食塩液群（対照群）と比較して有意差あり。

# $P<0.05$ 、## $P<0.01$ ；モリヘパミン群と比較して有意差あり。

【0034】

表8から明らかなように、本発明のアルブミン製剤は、BSAまたはアミノ酸溶液単独に比べて、有意な昏睡時間の短縮作用を認めた。

【0035】

### 【発明の効果】

上記したように、本発明のアルブミン製剤は、肝性脳症モデル動物の血中アンモニア濃度が低下していたことから、作用機序の一部に、血中アンモニア濃度低下作用の関与が認められる。また、昏睡時間の低下もみられる。したがって、本

発明のアルブミン製剤は肝性脳症に対して、優れた治療効果を奏するものと考えられる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】従来のアミノ酸製剤における肝性脳症の発症防止と症状の改善効果を増強したアルブミン製剤を提供する。

【解決手段】アルブミンの含有量が、 $0.01 \sim 1.0 \text{ w/v}$ であり、分岐アミノ酸を含む複数のアミノ酸の含有量が、 $5 \sim 10 \text{ w/v} \%$ であり、全アミノ酸含有量に対する分岐鎖アミノ酸含有量が、 $30 \text{ w/w} \%$ 以上であり、さらに Fisher 比（分岐アミノ酸 / [フェニルアラニン + チロシン [モル比]]）が  $20 \%$ 以上であるアミノ酸含有アルブミン製剤。

特平11-010628

認定・付加情報

特許出願の番号

平成11年 特許願 第010628号  
59900041103

受付番号

特許願

書類名

清水 スズ子

1350

担当官

平成11年 3月 4日

作成日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成11年 1月19日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000135036]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号

氏 名

株式会社ニッショー



1  
2  
3  
4

5  
6  
7  
8